

دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی کرمان  
دانشکده داروسازی و علوم دارویی

پایان نامه دکترای عمومی داروسازی

عنوان:

ساخت حامل های حساس به تنش برشی برای دارورسانی هدف مند در رگ  
های انسداد یافته؛ مطالعه ی اولیه ی برون تن

توسط:

شکوه ارجمند

به راهنمایی:

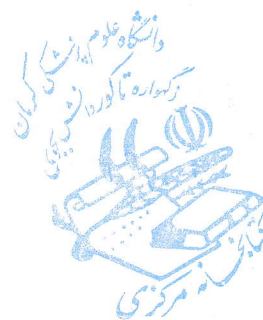
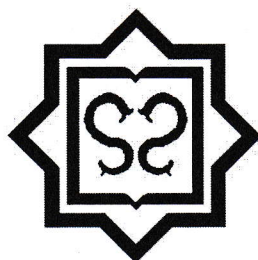
دکتر پیام خزائی

دکتر عباس پرداختی

دکتر حمید فروتن فر

شماره پایان نامه : ۸۹۵

بهمن ۱۳۹۵



**Kerman University of Medical Sciences  
Faculty of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences**

**For the Certificate of Pharm.D. Degree**

**Title:**

**Preparation of Shear Stress Sensitive Carriers for Targeted  
Drug Delivery to Obstructed Blood Vessels; A Preliminary in  
vitro Study**

**By:**

**Shokouh Arjmand**

**Supervisors:**

**Dr. Payam Khazaeli**

**Dr. Abbas Pardakhty**

**Dr. Hamid Forootanfar**

**February 2017**

**No. of thesis: 895**

## چکیده

**مقدمه:** ترومبوز یکی از رویداد های کلیدی در پاتوژنز انفارکتوس قلبی، ترومبوآمبولی وریدی، سکته ی مغزی و بسیاری از شرایط ایسکمیک دیگر است که به خصوص در جوامع صنعتی یکی از مهمترین دلایل مرگ و میر را منجر می شود. علی رغم موفقیت های ادامه دار در دارو درمانی آنتی ترومبوتیک ها، هنوز مشکلات زیادی برای مدیریت درمان بیمارانی که ریسک بالای ترومبوز و خون ریزی دارند وجود دارد. اگرچه داروهای ضد لخته ی بسیاری استفاده ی بالینی دارند، اما استفاده از دارو های موجود برای درمان اختلالات انعقادی (داروهای ضد ترومبوز) به دلیل فارماکوکینتیک ناکافی و همچنین شاخص درمانی باریک و نیمه عمر کم و وجود مکانیسم های مقاومت در لخته با محدودیت مواجه است. بنابراین با تقلید از نحوه ی فعال شدن پلاکت ها، با استفاده از تغییر در یک پارامتر فیزیکی، تنش برشی همودینامیک، تصمیم گرفته شد سیستم دارورسانی هدف مند جدیدی در جهت هدف قرار دادن ترومبوز طراحی شود که غیرتهاجمی، سریع و بدون نیاز به واپایش باشد و نه تنها زمان چرخش دارو را در عروق بیشتر کند بلکه از عوارض جانبی ناخواسته و تداخلات دارویی تهدید کننده ی حیات جلوگیری کند.

**مواد و روش ها:** نیوزوم های غیر کروی تک لایه و چند لایه با به کار گیری بریج ۵۲، آکوالوز، دای ستیل فسفات، استتاریل آمین و رودامین- بی و اریوکروم بلک تی به عنوان دو رنگ محبوس شده، به دو روش هیدراتاسیون لایه ی نازک و تبخیر فاز معکوس در اندازه ی پلاکت ها و اندازه ی نانو به روش اکستروژن تولید شدند. این نیوزوم های بزرگ تک لایه ی تولید شده به وسیله ی اکستروژن از نظر ریخت شناسی توسط میکروسکوپ نوری و الکترونی، بار سطحی، توزیع اندازه ی ذره ای، درصد محبوس سازی، تغییر شکل ناشی از دما و حساسیت به تنش برشی بررسی شدند. مطالعات برون تن جهت شبیه سازی بهتر عروق انسداد یافته و ایجاد فشارهای نزدیک به شش

پاسکال برای بررسی کارایی و حساسیت به سرعت برشی پالسی مشابه آنچه در عروق انسداد یافته اتفاق می افتد طراحی شد.

**نتایج:** وزیکول های غیر کروی در دو محدوده ی ۴۰۰ تا ۷۵۰ نانومتر و همچنین ۲ تا ۳ میکرون (در سایز پلاکت ها) با پتانسل زتا ۰ و ۲۶/۳۹- میلی ولت بودند و از نظر ریخت شناسی به شکل های مثلثی، دوزنقه ای و پلی هدرال دیده شدند. پس از حدود ۶۰ درصد کارامدی محبوس سازی، هم نیوزوم های اکستروود شده و هم غیراکستروود شده پروفایل آزادسازی مناسب و قابل قبولی از رنگ محبوس شده (رودامین- بی) را پس از مواجهه با تنش برشی از خود نشان دادند به طوری که تا ۳۸ درصد آزادسازی رنگ محبوس شده دیده شد.

**نتیجه گیری:** بدون شک هنوز چالش های زیادی در راه رسیدن به استراتژی های موفق برای مقابله ی مناسب با بیماری های قلبی-عروقی وجود دارد. با توجه به وجود رویکرد های جهانی، مطالعه ی حاضر به عنوان اولین مطالعه در ایران تلاشی برای بررسی این فرضیه بود که حامل های غیر کروی در سایز نانو می توانند به صورت هدف مند و کنترل شده داروهای ضد لخته را در محل لخته در حضور تنش برشی افزایش یافته در عروق انسداد یافته آزاد کنند. نتایج این مطالعه این یافته را اذعان می کند که برخی از فرمولاسیون های بریج ۵۲ پروفایل حساسیت به تنش برشی نوید دهنده ای برای دارورسانی هدف مند به عروق مسدود شده را ایجاد می کنند اما کماکان مطالعات و تلاش های فراوانی برای راه یافتن این سامانه ی دارورسانی به کارآزمایی های بالینی انسانی نیاز است.

**کلمات کلیدی:** تنش برشی، نیوزوم، تنگی مجرا، حامل های حساس به تنش برشی، پلاکت ها، رگ های انسداد یافته، ترومبوز، اکستروژن

## Abstract

**Introduction:** Thrombosis is a shared perpetrating event in the pathophysiology of several cardiovascular disorders such as ischemic stroke, venous thromboembolism, atherosclerosis, and myocardial infarction. Despite holding a wide range of ammunition in our arsenal to ameliorate such conditions, we are still facing with many stumbling blocks in the satisfactory pharmacotherapy of cardiovascular diseases among which the risk of hemorrhage and life threatening drug interactions can be highlighted. Hence, by mimicking nature of platelet activation, we elaborated on the design of a novel targeted delivery system based on alterations in a physical parameter, the hemodynamic shear stress to aim at the offending thrombi in an attempt to offer a noninvasive, rapid, and monitoring-free method that not only can prolong the circulation time of the cargo, but also deliver it locally and reduce both the undesirable adverse effects and drug interactions.

**Methods:** Different non-spherical unilamellar and multilamellar niosomal vesicles using Brij52, aqualose, dicetyl phosphate, stearylamine, eriochrome black T, and rhodamine B as the two dye contents were prepared by either film hydration or reverse phase evaporation methods both in the nano-scale and platelet size range by extrusion. Non-spherical LUVETs were then characterized in terms of morphology, size distribution, surface charge, encapsulation efficiency, temperature induced vesicle shape transformation, and shear stress sensitivity. In vitro studies were conducted to simulate flow rate and elevated shear stress of critically stenosed blood vessels up to 6 Pa to better evaluate the effectiveness of our designed shear stress sensitive carriers.



**Results:** Non-spherical vesicles were either 400 to 750 nm in size or 2-3 $\mu$ m, similar to the size of platelets, besides 0 and -26.39 mV in zeta potential. They exhibited polyhedral, triangular, and trapezoidal morphology. Both extruded and non-extruded vesicles show promising shear stress induced release of the dye content (up to 38%) after about 60% loading efficiency for rhodamine B. These shear activated niosomal carriers underwent reversible shape transformation into spherical niosomes on heating.

**Conclusion:** There is no doubt that there are still challenges ahead to reach a successful treatment strategy to combat such cardiovascular diseases. There's now an emerging fast growing universal research on shear activated carriers, and the present study, as the first in Iran, was such an attempt based on the hypothesis that non-spherical nano-carriers can be of paramount benefit to deliver current antithrombotic agents in a targeted and controlled manner in the presence of elevated shear stress of obstructed blood vessels. We come to the conclusion that some formulations of Brij52 represent a promising profile of shear sensitivity, but much remains to be done to translate this drug delivery system into human trials.

**Key words:** shear stress, niosome, stenosis, shear stress sensitive carriers, platelet, occluded blood vessels, thrombosis, extrusion